

**(54) PRODUCTION OF 2,6-NAPHTHALENEDICARBOXYLIC ACID**

(11) 4-173766 (A) (43) 22.6.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-301290 (22) 6.11.1990  
 (71) MITSUI PETROCHEM IND LTD (72) HIDEO OIKAWA(2)  
 (51) Int. Cl<sup>5</sup>. C07C63/38, B01J27/08, B01J31/04, C07C51/265//C07B61/00

**PURPOSE:** To inexpensively obtain the title compound in high yield by using a specific amount of a catalyst comprising Co, Mn and Br and oxidizing 2,6-diethylnaphthalene with molecular oxygen in a solvent containing acetic acid.

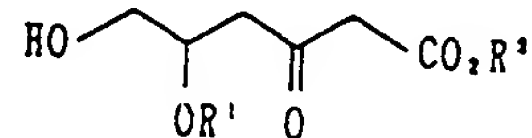
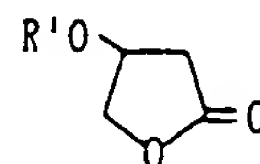
**CONSTITUTION:** 2,6-Diethylnaphthalene or an oxidation intermediate thereof is successively fed to a reactor and oxidized with molecular oxygen at 170-210°C, preferably 180-200°C in a solvent containing  $\geq 70$ wt.% acetic acid, preferably a mixed solvent comprising preferably acetic acid and 1-15wt.% water by using a catalyst comprising Co, Mn and Br in amounts to give 0.01-0.5mol, preferably 0.03-0.3mol Co and Mn calculated as metal based on 1l solvent, respectively and 5-200mol%, preferably 10-100mol% Br atom based on total amounts of Co metal and Mn metal.

**(54) PRODUCTION OF 5,6-DIHYDROXY-3-OXOHXANOIC ACID ESTER DERIVATIVE**

(11) 4-173767 (A) (43) 22.6.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-298658 (22) 2.11.1990  
 (71) KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD (72) KENJI INOUE(2)  
 (51) Int. Cl<sup>5</sup>. C07C69/716, C07C67/343, C07F7/18

**PURPOSE:** To obtain the title compound useful as an intermediate for HMG-CoA reductase inhibitor efficiently and economically by reacting 3-hydroxy- $\gamma$ -butyrolactone derivative with lithium enolate of acetic ester.

**CONSTITUTION:** A compound shown by formula I ( $R^1$  is H or silyl type protecting group) is allowed to react with a compound shown by formula II ( $R^2$  is 1-10C alkyl, aralkyl or aryl), preferably lithium enolate prepared by reacting t-butyl acetate with lithium diisopropylamide at -100 to 20°C, preferably -80 to 0°C to give a compound shown by formula III. Or, the compound shown by formula I is reacted with an  $\alpha$ -bromoacetic acid ester shown by formula IV in the presence of zinc at 15-70°C, preferably 20-65°C to give a compound shown by formula III.

**(54) PRODUCTION OF ETHYLENEAMINES**

(11) 4-173768 (A) (43) 22.6.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-299852 (22) 7.11.1990  
 (71) MITSUI TOATSU CHEM INC (72) TADASHI KOMIYAMA(4)  
 (51) Int. Cl<sup>5</sup>. C07C211/10, B01J27/18, C07C209/16, C07C211/14, C07D295/12//C07B61/00

**PURPOSE:** To obtain an acyclic ethyleneamine in good selectivity by making monoethanolamine exist from the beginning of reaction and reacting ethylene glycol with ammonia in the presence of a phosphorus-containing substance.

**CONSTITUTION:** Monoethanolamine is made to exist from the beginning of reaction and ethylene glycol (EG) is reacted with ammonia in a molar ratio of ammonia/EG of  $\geq 2$ , especially 30-50 in the presence of a phosphorus-containing substance, preferably dihydrogenphosphate, dihydrogenpyrophosphate, phosphoric acid, pyrophosphoric acid or phosphorous acid at 200-400°C, preferably 250-300°C under 1-1,000kg/cm<sup>2</sup>G, preferably 200-500kg/cm<sup>2</sup>G to give an ethyleneamine. The amount of monoethanolamine is 0.01-1mol, preferably 0.1-0.5mol based on 1mol EG.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-173767

⑬ Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)6月22日

C 07 C 69/716

Z

6516-4H

67/343

C 07 F 7/18

A

8018-4H

審査請求 未請求 請求項の数 13 (全5頁)

⑮ 発明の名称 5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法

⑯ 特 願 平2-298658

⑰ 出 願 平2(1990)11月2日

⑱ 発 明 者 井 上 健 二 兵庫県加古川市加古川町栗津82-2-501  
⑱ 発 明 者 上 山 昇 兵庫県加古川市加古川町溝之口61-8  
⑱ 発 明 者 高 橋 里 美 兵庫県神戸市垂水区神和台1-13-13  
⑰ 出 願 人 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
⑲ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

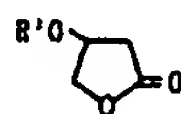
明 細 書

1. 発明の名称

5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸  
エステル誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

1. 式(I):



(I)

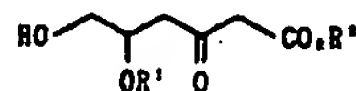
(式中、R'は水素またはシリル型保護基を表す。)

で示される3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン  
誘導体を、式(II):



(式中、R<sup>2</sup>は炭素数1~10のアルキル基、ア  
ルキル基またはアリール基を表す。)

で示される酢酸エステルのリチウムエノラートと  
反応させることを特徴とする、式(III):



(III)

(式中、R'およびR<sup>2</sup>は前記に同じ。)

で示される5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘ  
キサン酸エステル誘導体の製造法。

2. 3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導  
体として3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを用いて5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステルを製造する請求項1記載の製造法。

3. 3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導  
体として光学活性(S)-3-ヒドロキシ-γ-ブ  
チロラクトンを用いて光学活性(S)-5, 6-ジ  
ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステルを製  
造する請求項1または2記載の製造法。

4. 酢酸エステルのリチウムエノラートとして  
酢酸t-ブチルのリチウムエノラートを用いる請  
求項1~3のいずれかに記載の製造法。

5. 酢酸エステルのリチウムエノラートとして  
酢酸t-ブチルとリチウムジイソプロピルアミド  
の反応によって調製したリチウムエノラートを用  
いる請求項1~4のいずれかに記載の製造法。

6. 式(I)で示される3-ヒドロキシ-γ-ブ

チロラクトン誘導体を亜鉛の存在下、式(V)



(式中、 $\text{R}^1$ は前記に同じ。)

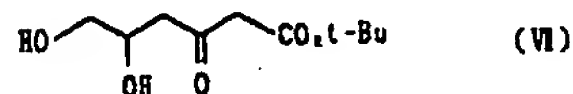
で示される $\alpha$ -ブロモ酢酸エステルと反応させることを特徴とする、式(III)で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法。

7. 3-ヒドロキシ- $\gamma$ -ブチロラクトン誘導体として3-ヒドロキシ- $\gamma$ -ブチロラク톤を用いて5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステルを製造する請求項6記載の製造法。

8. 3-ヒドロキシ- $\gamma$ -ブチロラクトン誘導体として光学活性(S)-3-ヒドロキシ- $\gamma$ -ブチロラク톤を用いて光学活性(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステルを製造する請求項6または7記載の製造法。

9.  $\alpha$ -ブロモ酢酸エステルとして $\alpha$ -ブロモ酢酸1-ブチルを用いて5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチル誘導体を製造する請求項6~8のいずれかに記載の製造法。

13. 式(VI):



で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチル。

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体、とりわけ光学活性な(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルの製造法および新規5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルに関する。

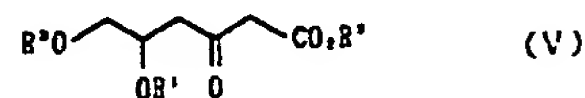
このような5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体は、高脂血症治療薬としての作用が注目されているHMG-CoA(Hydroxy methyl glutaryl-CoA)還元酵素阻害剤の中間体として有用な化合物である。

(従来の技術)

5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸

10. 請求項1または6において製造した式(III)

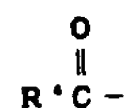
で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の1級ヒドロキシル基を保護することを特徴とする、式(V):



(式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は前記に同じ。 $\text{R}^2$ はヒドロキシル基の保護基を表す。)

で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法。

11. 1級ヒドロキシル基の保護基として、式(VI):

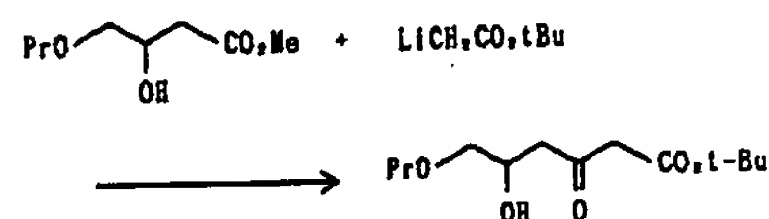
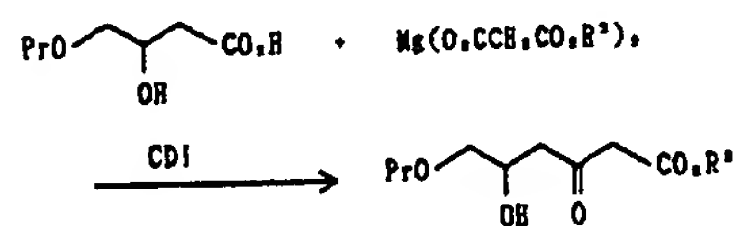


(式中、 $\text{R}^3$ はアルキル基、アラルキル基またはアリール基を表す。)

で示されるアシル基を導入する請求項10記載の製造法。

12. アシル基としてベンゾイル基を導入する請求項11記載の製造法。

エステル誘導体の従来の製造法としては、下記反応式で示されるように、3,4-ジヒドロキシ酪酸の4位ヒドロキシル基を1-ブチルジフェニルシリル基またはトリフェニルメチル基で保護した化合物にマロン酸ハーフエステルのMg塩とカルボニルジイミダゾール(CDI)を作用させるか、もしくはそのエステル誘導体に酢酸エステルのリチウムエノラートを作用させる方法が知られている(特開昭63-22056号公報、特開平1-199945号公報参照)。



(式中、Prは1-ブチルジメチルシリル基またはトリフェニルメチル基、 $\text{R}^1$ はエチル基または1

ーブチル基を表す。)

(発明が解決しようとする問題点)

上記方法はいずれも、出発化合物である4位のヒドロキシル基が保護された3,4-ジヒドロキシ酪酸誘導体の合成が比較的煩雑であること、生成物の6位ヒドロキシル基が保護された化合物しか得られないこと、CDI等の比較的高価な試剤を用いなければならない等の改善すべき点を有しており、5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の工業的製法としては必ずしも実用的であるとは言い難い。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、かかる実状に鑑み経済的で実用性に優れた5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法について鋭意検討した結果、3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体に酢酸エステルのリチウムエノラートもしくは、亜鉛とα-ブロモ酢酸エステルから調製される亜鉛エノラートを作用させること[リフォーマツキ(Reformatsky)反応]により、経済的に

5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体が製造できることを見だし、本発明を完成した。

即ち、本発明は、式(I):



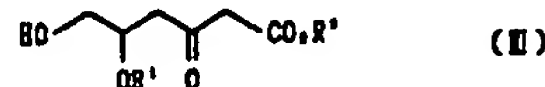
(式中、R'は水素またはシリル型保護基を表す。)

で示される3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体を、式(II):



(式中、R'は炭素数1~10のアルキル基、アラルキル基またはアリール基を表す。)

で示される酢酸エステルのリチウムエノラートと反応させることを特徴とする、式(III):



(式中、R'およびR''は前記に同じ。)

で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘ

キサン酸エステル誘導体の新規製造法を提供する。

また、本発明は、式(I)で示される3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体を亜鉛の存在下、式(IV)



(式中、R'は前記に同じ。)

で示されるα-ブロモ酢酸エステルと反応させることを特徴とする、式(III)で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法を提供する。

更に本発明は、上記式(III)で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の1位ヒドロキシル基を保護することを特徴とする、式(V):

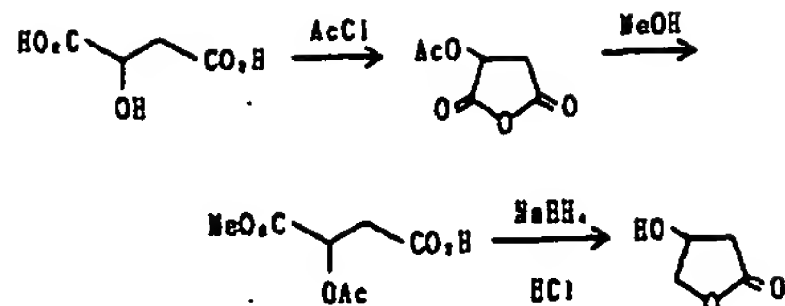


(式中、R'およびR''は前記に同じ。R''はヒドロキシル基の保護基を表す。)

で示される5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体の製造法をも提供する。

本発明によると、光学活性な(S)-3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを出発原料に用いることにより、HMG-CoA還元阻害剤中間体として特に有用な立体を有する(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体を容易に製造できる。

本発明の出発化合物である3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体は、例えば、リンゴ酸から3ステップで3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを製造し[シンセティック・コミュニケーション(SYNTHETIC COMMUNICATION)、16、183(1986)参照]、必要に応じて3位ヒドロキシル基をシリル基等によって保護することによって製造できる。保護基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、1-ブチルジメチルシリル基等のシリル型保護基が好ましい。上記反応は、以下の反応式で示される:



本発明において、酢酸エステルのリチウムエノラートを用いる場合、酢酸エステルとしては酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、酢酸メチル等が使用できるが、反応の選択性及び収率面から、酢酸イソブチルが好ましい。

リチウムエノラートの調製には、通常用いられるリチウムジイソプロピルアミドが好適に使用でき、例えば、ジイソプロピルアミンと*n*-ブチルリチウムの反応によって、リチウムジイソプロピルアミドを調製しておき、酢酸エステルを添加して酢酸エステルのリチウムエノラートとした後、4-シアノ-3-ヒドロキシ酢酸エステルを添加して反応させることによって6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステルを合成することができる。リチウムジイソプロピルアミ

活性化する場合、例えば亜鉛末をTHF等に懸濁した混合物に、亜鉛に対して好ましくは2～50重量%、更に好ましくは10～20重量%のトリメチルシリルクロライドを添加して攪拌することによって活性化が達成される。反応は例えば、活性化した亜鉛と3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体とTHF等の非プロトン性溶媒からなる混合物にα-ブロモ酢酸エステルを滴下反応させることにより行うことができ、α-ブロモ酢酸エステル及び亜鉛はラクトンに対して1～5モル当量、好ましくは1.5～4当量使用される。反応温度は用いる溶媒にもよるが、例えばTHFを用いた場合、好ましくは15℃～70℃、更に好ましくは20℃～65℃で行われる。

5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸エステルの1級ヒドロキシル基の保護基としては、ベンゾイル基、アセチル基等のアシル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等のシリル基、トリフェニルメチル基等のエーテル型保護基などが利用できる。例えば、ペ

ド及び酢酸エステルは、3-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン誘導体に対して、好ましくは1～6当量、更に好ましくは1.5～5当量の割合で用いられる。

反応温度は低温が好ましく、一般に-100℃～20℃、好ましくは、-80℃～0℃である。

溶媒としては、好ましくはテトラヒドロフラン(THF)、ヘキサン等の非プロトン性溶媒が使用でき、なかでもTHFが好適に使用できる。

α-ブロモ酢酸エステルと亜鉛の反応により調製される亜鉛エノラートを用いる場合、α-ブロモ酢酸エステルとしてはα-ブロモ酢酸イソブチル、α-ブロモ酢酸イソプロピル、α-ブロモ酢酸エチル、α-ブロモ酢酸メチル等のアルキルエステルが使用できるが、なかでも反応の選択性、収率の面からα-ブロモ酢酸イソブチルが好ましい。亜鉛エノラートの調製に使用する亜鉛は予め塩酸洗浄等により活性化するか、系中でトリメチルシリルクロライド等を用いて活性化することが好ましい。トリメチルシリルクロライドを用いて

ンゾイル基を利用する場合、常法によりピリジン等の塩基の存在下に、塩化ベンゾイル等のベンゾイル化剤を作用させることによって目的とする保護基の導入が達成される。塩化ベンゾイルの使用量は、R'が水素の場合、ジベンゾイル化を最小限に抑える為には、好ましくは1～1.5当量、より好ましくは1～1.2当量である。

#### (実施例)

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、もとより本発明はこれに限定されるものではない。

#### 実施例1

(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸イソブチルの製造

ジイソプロピルアミン3.54g(35mmol)とTHF10mlからなる溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で*n*-ブチルリチウム15%ヘキサン溶液21.3ml(35mmol)を滴下した。0℃で30分攪拌後、-70℃に冷却し、4.79ml(35mmol)の酢酸イソブチルを滴下した。-70℃で1時間

攪拌後、(S)-3-ヒドロキシ-7-ブチロラク  
トン1.02g(10mmol)のTHF1ml溶液を滴下  
した。-70℃で2時間攪拌後、-10℃で30  
分攪拌した。反応液を1N塩酸60mlとエーテル  
60mlからなる溶液に注ぎ、更に1N塩酸で水層  
のpHを6.5に調整した。分液後、水層を酢酸エ  
チル50mlで3回抽出し、合わせた有機層を無水  
硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得  
られた油状物をシリカゲルのカラムクロマトグラ  
フィ(ヘキサン:アセトン=5:1)によって精製し、  
1.56gの(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オ  
キソヘキサン酸1-ブチルを得た(収率71.4%)。

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>, 90MHz): δ = 1.48 (s,  
9H), 2.68-2.83 (m, 2H), 3.05-3.  
48 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.45-3.  
68 (m, 1H), 4.02-4.6 (m, 2H)。

IR(neat): 3425, 3000, 1710,  
850 cm<sup>-1</sup>。

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -17.25 (c = 2.14, メタノール)

#### 実施例2

ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルを  
得た。

#### 実施例3

(S)-5,6-ジヒドロキシ-6-ベンゾイロ  
キシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチルの製造

(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキ  
サン酸1-ブチル16.8g(77mmol)と塩化メチ  
レン120mlからなる溶液に、0℃で、ピリジン  
11.2mlと塩化ベンゾイル10.2mlを加え、0  
℃のまま2時間攪拌した。反応終了後、水98ml  
を加え、20%NaOHでpHを7に調整した後、  
分液して水層を塩化メチレンで抽出(120ml×  
2)し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで  
乾燥後、溶媒を減圧留去することによって得られ  
た油状物をシリカゲルのクロマトグラフィ(ヘキ  
サン:アセトン=5:1)によって精製して19.3  
g(60mmol)の(S)-5,6-ジヒドロキシ-6-  
ベンゾイロキシ-3-オキソヘキサン酸1-ブチ  
ルを固体として得た。融点: 67~68℃。

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>, 90MHz): δ = 1.46 (s,

(S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキ  
サン酸1-ブチルの製造

亜鉛末9.82g(0.15mol)をTHF40mlに  
懸濁した懸濁液に、室温でトリメチルシリクロ  
ライド1.9ml(15mmol)を加え、30分攪拌し  
た後、α-ブロモ酢酸1-ブチル2.4ml(10.5  
mmol)を加えた。(S)-3-ヒドロキシ-7-ブ  
チロラクトン4.27g(42mmol)を加え、バス温  
を65℃に上昇した後、α-ブロモ酢酸1-ブチ  
ル15.3ml(94.5mmol)を30分かけてゆっく  
り添加した。添加終了後、更に30分バス温65  
℃で攪拌し、反応液を室温に戻して水50mlを添  
加して反応を停止させた。20%NaOH水を用  
いて反応液のpHを6.8に調整し、析出した固体  
を濾過によって取り除き、濾液を酢酸エチル10  
0mlで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸  
ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する事により得ら  
れた油状物をシリカゲルのカラムクロマト(ヘキ  
サン:アセトン=5:1)を用いて精製することに  
より、2.66g(12.2mmol)の(S)-5,6-ジ

9H), 2.85 (d, 2H, J = 6 Hz), 3.09 (d,  
1H, J = 4 Hz), 3.42 (s, 2H), 4.32-  
4.6 (m, 3H), 7.26-7.6 (m, 3H), 8.0  
-8.11 (m, 2H)。

IR(KBr): 3495, 1730, 1700,  
1335, 1290, 1150, 720 cm<sup>-1</sup>。

(発明の効果)

本発明の方法により、HMG-CoA還元酵素  
阻害剤中間体として有用な5,6-ジヒドロキシ  
-3-オキソヘキサン酸エステル誘導体を効率的  
かつ経済的に製造する事ができる。

特許出願人 鐘 岡 化 学 工 業 株 式 会 社

代 理 人 弁 理 士 青 山 薫 ほか1名